UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 2

Sur le mode d'action de la Cure Hydrominérale de Châteauneuf-les-Bains

ROLE POSSIBLE DU POTASSIUM

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1949

PAR

JEAN-CLAUDE FRANÇOIS

Membres du Jury

MM.	MÉRIEL	*Président*
	MOREL	
	LAPORTE	*Assesseurs*
	LASSERRE	
	GÉRAUD	*Suppléant*

Imprimerie du Progrès
MOULINS
1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 2

Sur le mode d'action de la Cure Hydrominérale de Châteauneuf-les-Bains

ROLE POSSIBLE DU POTASSIUM

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1949

PAR

JEAN-CLAUDE FRANÇOIS

Membres du Jury

MM. MÉRIEL — *Président*

MOREL, LAPORTE, LASSERRE — *Assesseurs*

GERAUD — *Suppléant*

Imprimerie du Progrès
MOULINS
1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET.
Assesseur	LEFEBVRE.
Doyens honoraires	BARDIER. GORSE.

Professeurs honoraires :
MM. RISPAL, MERIEL, RIBAUT, MAURIN, ARGAUD LAFFORGUE, SERR GARIPUY, CLERMONT.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiâtrie	RISER.
Clinique médicale	TAPIE. ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale..	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	VALLOIS. LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).

	MM.
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne	MOREL.
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et or.hopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIE.
Médecine légale et du travail	PLANQUES.
Histologie et embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	N.
Histologie	BIMES, ch. des t
Médecine	GADRAT. DARNAUD. GERAUD. DARDENNE. LAPORTE (J.).
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique Médicale	MARQUES.

	MM.
Chirurgie	GRIMOUD RIEUNAU. DIEULAFE. DAMBRIN (P.).
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique..	BLANC.
Histoire Naturelle Pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU
Odonto-Stomatologie	CADENAT.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.). DAMBRIN (P.).
Microbiologie	BOUISSET.

	MM.
Parasitologie	LASSERRE.
Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BOUNHOURE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.

Secrétaire de la Faculté ..... ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

ÉCOLE DE PLEIN EXERCICE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE de CLERMONT-FERRAND

Directeur : M. LUTON.

MM. MERLE, ACKERMANN, BERNARD-GRIFFITHS, Mme BLANQUET.
MM. BUREAU, DASTUGUE, FOURNIER, GERMAIN, GRIMMAULT, LIMOUSIN, PAILLARD, CUVELIER, PATURET, PETIT, PIOLLET A,. RONGIER, TERRASSE, VAURS, LECOQ, WILLEMIN-CLOG, DECHAMBRE, DELORME, DURIF, FICHOT, GRIVEAUD, QUIQUANDON.

Mlle DURAND, MM. FAURE, NEVEU, RENARD, ROUGIER, VERGNE, BEAUDON, GIRAUD.

MM. CASTAIGNE, MORNAC, P. PIOLLET, ROBERT.

A MA FEMME

A MA PETITE MARIE-CLAUDE

A MA MERE

A MES PARENTS

A MES MAITRES

A MES AMIS

A MES CAMARADES D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

A Monsieur le Professeur R. CUVELIER

Que ces quelques lignes lui prouvent

l'affectueuse reconnaissance que nous lui vouons

pour l'aide amicale

qu'il a daignée nous accorder au cours de nos études.

A M. le Professeur P. LECOQ

dont les conseils et les encouragements

ont toujours été pour nous du plus grand secours.

A Monsieur le Professeur QUIQUANDON
en souvenir de son enseignement toujours si clair
et de son aide si compréhensive.

A Monsieur le Docteur GIRAUD
près de qui nous avons toujours trouvé
une amitié agissante,
qu'il soit assuré de notre entier dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MERIEL

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologique

qui nous a accueilli

avec la plus bienveillante compréhension

et a bien voulu accepter la présidence de notre jury.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY

avec nos remerciements chaleureux :

MONSIEUR MOREL,

Professeur de Pathologie médicale.

MONSIEUR LAPORTE,

Professeur agrégé.

MONSIEUR LE DOCTEUR LASSERRE,

Chargé de cours à la Faculté.

MONSIEUR GERAUD,

Professeur agrégé.

Sur le mode d'action de la Cure Hydrominérale de Châteauneuf-les-Bains

---

Rôle possible du Potassium

I. — INTRODUCTION

L'action d'une eau minérale ne peut s'expliquer par celle d'un seul de ses constituants. C'est là une règle générale dont les exemples sont innombrables et notre travail en apportera une nouvelle preuve.

Cependant, en comparant la composition générale de l'eau de Chateauneuf-les-Bains à son action thérapeutique, telle qu'elle a été empiriquement observée nous avons été frappé par une anomalie que JOZANCY résume par la formule suivante : « L'eau de Chateauneuf-les-Bains rappelle Vichy et Royat par ses propriétés physico-chimiques, et Vittel par ses indications. »

L'eau de Chateauneuf-les-Bains est en effet avant tout une bicarbonatée, et l'on devrait s'attendre à la voir réclamer des indications voisines de celle de Vichy par exemple. Or, si quelques-unes s'en rapprochent, d'autres s'en écartent notablement pour rejoindre celles des sulfatées calciques, vosgiennes par exemple. Nous nous sommes demandé pourquoi et nous avons cherché si une étude plus attentive de la composition de l'eau pouvait nous donner la réponse à cette question. Or, à l'examen de l'analyse chimique de l'eau de Chateauneuf nous avons remarqué la place très particulière qu'y tenait l'ion K parmi les autres cathions. Des comparaisons avec les compositions chimiques d'autres eaux minérales nous ont confirmé qu'il s'agissait là d'un caractère bien spécial de cette eau.

Ainsi, nous avons été amené à rechercher si cette particularité pouvait indiquer la solution du problème que nous nous étions posé. C'est pourquoi nous nous sommes

d'abord efforcé de préciser le rôle de l'ion Potassium dans l'organisme, en collationnant les renseignements qu'une abondante littérature nous a fournis sur cette question.

Puis, nous avons rapproché ces renseignements fournis par la Biologie, les indications thérapeutiques de l'eau de Chateauneuf. Cette confrontation apporte, comme nous le verrons, une solution partielle au problème posé. Elle suggère aussi d'autres recherches tant cliniques que biologiques sur cette eau minérale si particulière ; de ce dernier point de vue, cette étude ne peut constituer qu'un travail préliminaire et d'orientation.

II. — ROLE DU POTASSIUM EN BIOLOGIE

a) *LES ENTRÉES*

Dans la rédaction de cette première partie, l'excellent exposé de Paul BOULANGER, en 1946, qui retrace la somme des connaissances sur le Sodium et le Potassium dans l'organisme animal, nous a fourni les principaux éléments. Nous y avons adjoint un certain nombre de renseignements puisés à d'autres sources et dans des travaux postérieurs.

Mais, des deux métaux les plus abondants et les plus importants, aussi bien dans la nature inanimée que dans le monde organique que sont le Sodium et le Potassium, c'est seulement « l'ion terrestre », « l'ion des tissus », qui intervient dans de multiples phénomènes physiologiques: le Potassium, qui nous intéresse.

1) *L'apport alimentaire* est très grand et les végétaux en renferment notamment des taux élevés. Pour 100 grammes de partie comestible, nous trouvons :

	Milligram.		Milligram
Figue sèche	1.015	Noix	600
Haricot sec	1.000	Noisette	600
Cacao en poudre ..	1.000	Châtaigne	600
Pois secs	930	Epinards	500
Amande sèche	800	Pomme de terre ..	450
Lentilles	750	Champignon	400
Datte	650	Sardine	433

alors que l'apport comparatif en Na est beaucoup moins important puisqu'il est environ 20 fois moindre.

2) *Besoins* : Boulanger admet que les besoins quotidiens d'un homme adulte doivent s'élever à 2 à 3 grammes, or Gley admet comme moyenne des éliminations quotidiennes pendant le jeûne : 0 gr. 65 ; les apports seraient donc plus que suffisants à couvrir les besoins. Mais il faut tenir compte de ce que, pendant le jeûne, les conditions ne sont plus normales et les troubles des divers métabolismes retentissent sur le métabolisme minéral.

Les chiffres de 2 à 3 grammes par jour varient avec l'âge dans de grandes proportions — les organismes en croissance ont un besoin en K plus grand que les adultes comme le montre Drent Keiles. Vanhems admet comme besoin par jour 15 mgr de K chez le jeune rat, alors que le rat adulte se contente de 2 mgr.

Un bilan potassique positif correspond toujours à une augmentation de poids et il y a une assimilation toujours plus grande du Potassium en même temps que le poids grandit, mais le rapport du K au poids total se stabilise rapidement à 0,250 % (A. Leulier, G. Vanhems). Mlle Emerique étudie (mars 1933), la composition minérale des rats recevant des doses élevées de Ca et K. Cette composition ne varie pas, mais, avec une forte dose de K, les rapports $\frac{Ca}{P}$ et $\frac{Ca}{K}$ diminuent alors que $\frac{Ca}{Mg}$ reste inchangé. Enfin, les animaux soumis à un régime hyperpotassique gagnent du poids alors qu'ils en gagnent moins avec un régime hypercalcique.

Cela s'explique par le fait que l'organisme en croissance stocke en quelque sorte le K.

Le Rubidium ne peut prendre la place du Potassium, son chef de file, que partiellement (Heppel et Schmidt).

Ces résultats, André et Demoussy les retrouvent dans le règne végétal puisqu'ils admettent : que les plantes absorbent sélectivement 0,89 à 4 fois plus de K que de Na, que ce Potassium diffuse 1,2 fois plus vite que le Na, c'est ce qui explique, pour eux, cette absorption sélective e,t qu'enfin, pendant leur développement, les plantes ont un besoin plus grand en Potassium, alors que chez les végétations ralenties il y a tendance à l'homogéinisation.

Le K varie aussi avec la senescence.

3) *Carence.* — Elle amène la mort chez le jeune rat plus ou moins rapidement avec un régime contenant moins de 0,13 0/00 de K (Leulier-Vanhems), la croissance est d'abord interrompue et la mort survient au bout de 23 jours (Schrader) à 8 semaines (Klinke).

Les symptômes principaux de la carence potassique sont la chute de poids, les modifications du système pileux, la cyanose, la dilatation abdominale et finalement la léthargie.

4) *Toxicité.* — L'ion K à concentration suffisante arrête le cœur en diastole, l'expérience en a été faite par Caujole et Franck avec le p. thymosulfonate de K (H2o) 2,5.

Il faut 0 gr. 378 par kilogramme de poids pour tuer le chien, et la mort survient avec de grandes oscillations cardiaques, un ralentissement progressif du cœur et une chute tensionnelle, alors que la respiration est encore normale (les convulsions habituelles avec le thymol ne se produisent pas avec le sel). Winckler, cité par Boulanger, estime à 600 mgr par litre de sérum la concentration critique du Potassium injecté intraveineux. La dose maxima I.V. que l'on puisse injecter en 1 fois à un homme est de l'ordre de 3 à 4 mgr par kilogramme de poids.

Zunz arrive à une conclusion légèrement différente, car il prétend que le cœur est différemment touché suivant la concentration de Ca: une hyperpotassiémie arrête le ventricule en systole, si le Ca est en concentration normale dans le sang; en diastole s'il y a hypocalcémie — il y a contracture en systole dans le cas d'une hypercalcémie.

Il remarque, de plus, que K est plus toxique que Na et Li et même que la toxicité de K et Ca est plus grande chez le lapin si on arrive à augmenter la température de cet animal. Mais si le Potassium est très toxique en injection, car la diffusion dans les tissus est très rapide, il n'est pas possible à l'homme d'arriver à la concentration critique par ingestion sauf dans les cas d'insuffisance rénale accusée. De toute manière, cet excès de K ingéré est supporté très longtemps, tant qu'on ne supprime pas complètement l'apport de sodium.

Le calcium, les solutions hypertoniques de NaCl et le glucose auraient des actions antitoxiques.

L'urine, qui contient 2 gr. à 2 gr. 8 de K 0/00 de sels de Potasse, serait toxique en injection et, d'après GLEY, 50 cc. par kilo de poids suffit pour tuer l'animal à cause de ces sels de K et aussi des matières colorantes et non à cause de l'urée.

5) *Rapport avec les ions.* — L'apport extérieur n'a pas d'influence décisive sur la composition minérale des tissus, les modifications en sont passagères. Pourtant RÉMY et MÜLLER étudiant dans la ration le rapport Ca/K ont obtenu les meilleurs résultats dans la croissance des jeunes rats avec 1/5. JESSERER oppose à ce chiffre que les métabolismes du Ca et du K sont soumis dans l'organisme à une régulation commune qui maintient la valeur du rapport K/Ca à 2 environ: c'est le tonus de repos.

6) *Transit du Potassium dans l'organisme.* — L'emploi des ions traçants depuis HEVESY et LARKHOROWITZ a permis de constater l'utilisation dans l'organisme de certains éléments. En particulier pour le Potassium, on utilise le ^{42}K (radioactif) dont on note au fur et à mesure l'absorption, à la radio-activité qui se transmet à la main.

Cette absorption a surtout lieu au niveau de l'intestin grêle par les espaces intercellulaires et, pour une faible portion, par les cellules de la muqueuse. POHLMAN montre qu'il n'y a pas d'enrichissement en ^{42}K dans l'organisme, donc pas d'absorption sélective. En injection, le ^{42}K reste 40 mM/Kgr, 12 heures après l'injection pour l'homme (NOONAN, MULLIN, HAEGE, FENN).

b) *LES ECHANGES INTERMEDIAIRES*

1) *Valeurs du K dans l'organisme:*

a) Si nous en tenons aux chiffres de Kaliemie humaine, nous trouvons d'après BOULANGER ou POLONOVSKI des résultats légèrement dissemblables, bien que BOULANGER affirme la constance (relative, il est vrai) des taux.

	Sang total	Plasma	Hématies	Rapport K/Ca
POLONOVSKI	2,26 0/00	0,20 gr. 0/00	4,80 0/00	1,8
BOULANGER	1,73	0,215	3,32	
GARNIER	2,34			

dissemblances pour lesquelles il faut accuser les méthodes de dosage ou les variations d'origine alimentaire.

b) Ce K sanguin subit des *variations physiologiques*: Il augmente avec l'âge, de 19 % chez le rat, de 35 % chez l'homme âgé par rapport à l'homme adulte (BENETATO et CIURDARIU); le rapport $\frac{K}{Ca}$ augmente également (LUCCHI). Cette élévation survient également chez les sujets à vitalité diminuée, surrénalectomisés, également dans ce que H. SELYE appelle les états « réaction d'alarme » ; il augmente par la fatigue, le froid, l'histamine, avant les accouchements. La teneur en K varie suivant l'origine du sang, le sang splénique est plus riche en K. La totalité du Potassium plasmatique passe une fois toutes les 6 heures par le tractus gastro-intestinal et le rein toutes les 2 heures, 2 h. 1/2 élimine une quantité égale à ce K plasmatique.

c) Le K sanguin subit également des *variations pathologiques*. Il augmente dans les néphrites particulièrement graves, où nous verrons qu'il peut atteindre des concentrations critiques, dans l'insuffisance surrénale et certaines infections graves (diphtérie toxique) qui entraînent une déficience cortico-surrénale, ainsi dans la maladie d'Addison le K peut s'élever à plus de 30 cgr 0/00 ; à la suite d'une colectomie, par modifications de la résorption de l'eau. Il augmente également à la suite d'irradiation splénique par les rayons X (par éclatement des globules rouges), par l'asphyxie où en 2 à 4 minutes le taux de K peut se multiplier par 8, également dans l'asphyxie musculaire locale, dans l'anoxémie, les fortes tétanies, l'urticaire aigu et chronique, l'asthme où DIMOFF dans sa thèse donne une proportion de 70 % de malades en crise ou non, ayant un rapport K/Ca plus grand que 1,80. Il est encore augmenté dans les maladies hémolytiques, l'épilepsie et l'hyperthermie provoquée.

Dans l'anémie pernicieuse, le K est augmenté dans le plasma et diminué dans les globules, par contre dans les anémies secondaires, il y a élévation du Potassium globulaire.

Alors que dans le diabète fruste il n'y a pas de variation sensible dans le plasma, le sérum ou les globules, dans le diabète consomptif il y a hyperkaliemie plasmatique que l'insuline n'arrivera pas à rendre normale malgré son abaissement (cité par MOUKHTAR).

Mlle M.-M. PACU a trouvé une élévation légère du K chez les pleurétiques, chez les cardiorénaux, chez les cirrhotiques et les pneumoniques. Ici, quand la défervescence et la crise urinaire coïncident, le K plasmatique redescend à la normale alors que dans les autres cas, il ne s'abaisse que quelques jours après la crise. Le K sérique passe à un taux supérieur à la normale dans l'urémie, mais cette augmentation porte sur le K dialysable (SCHONHOLZER). Enfin, un refroidissement intense a pour conséquence une élévation légère.

Inversement, une réfrigération modérée provoque une hypokaliémie, le Potassium du sang s'abaisse au cours de l'évolution de la paralysie périodique familiale où les crises coïncident avec un taux égal à la moitié du K normal ; l'irradiation par les rayons X fait baisser le K sérique. BOULANGER prétend que l'action est la même sous l'influence des narcotiques. Or, ZUNZ, au contraire, trouve, pendant le sommeil profond du chien, une hyperkaliémie de 4 à 12 % hyperkaliémie identique à celle de l'homme sous l'influence de l'anesthésie à l'éther.

Cette opposition est probablement expliquée par MARENZI et GERSCHMANN qui admettent que tous les agents produisant une augmentation du K sérique provoquent aussi une chute secondaire : la nicotine (0,5 à 2 mg.), le bromure de tetraméthylammonium (10 à 20 mg.), l'acétylcholine (10 à 100 mg.) après atropinisation à 1 mgr/kgr de poids, l'extrait total (vasopresseur) du lobe postérieur de l'hypophyse et la thyramine (2 à 10 mg. I. V.), seule l'éphédrine donne une augmentation prolongée.

Le K varie également sous l'influence de la strophantine, l'ergotamine, la lactoflavine, dans le sens de l'abais-

sement; de l'adrénaline: même avec des doses très petites 0,00001 mgr I. V. (avec maximum pour 0,01 et 0,10 mgr I. V.) on trouve une élévation de potassium du plasma oxalaté du chien, élévation allant jusqu'à 3 mgr et 8 par 100 cc. (Marenzi, Houssay et Gerschmann).

Il y a également augmentation par excitation du pneumogastrique pendant 1/2 à 1 minute, jusqu'à arrêt du cœur. La section des nerfs splanchniques n'a pas une action très nette, on trouve quand même un abaissement.

Le rôle du foie dans ces variations est de premier plan. Les mêmes auteurs ont recommencé leurs dosages sur des chiens éviscérés. Les résultats sont constants si le foie n'est pas atteint, complètement faussés chez un animal hépatectomisé. Le K proviendrait donc toujours du foie et aussi des cellules pulmonaires comme l'ont démontré Schwartz 1934, Da Silva 1936, Nimmosmith 1946.

Echanges globulo-plasmatiques. — Gowin, Harris et Piass tirent, au sujet de la diffusion de cet ion à partir des erythrocytes, les conclusions suivantes :

La diffusion est rapide pendant les cinq premiers jours, elle se ralentit ensuite. Le taux max. de K plasmatique est atteint en 15 jours, il est indépendant de la présence de citrate de soude, de dextrose, de la température et du nombre des cellules hémolysées. Ce plasma à concentration élevée de K peut-il être utilisé dans les transfusions sans risques d'accidents ? Avec du sang conservé plus de 15 jours, la vitesse de transfusion doit être inférieure à 43 cm3 par minute. L'électrocardiogramme des sujets traités reste normal.

d) *Dans le L. C. R.*, le Potassium est au taux de 118 mgr 0/00 d'après le chiffre de Decourt et Guillaumin, il subit des variations pathologiques de 96 à 188 mgr. et physiologiques entre 110 et 125. Les mêmes auteurs constatent qu'une hyper-albuminose peut coïncider avec une augmentation, un abaissement du taux de K ou que celui-ci ne subit pas de changement.

Il est élevé dans la méningite tuberculeuse et abaissé dans le cancer du sein, avec métastase cérébrale s'accompagnant de cachexie. Il y a donc peu de précision. D'ailleurs, d'après Nahmias, qui étudie l'influence de la

radioactivité du K sur les cariokynèses, il est peu probable que les proliférations cancéreuses doivent lui être imputées. Son effet dans l'organisme est très peu important (de l'ordre des rayons cosmiques), il n'influe pas davantage sur les néoplasmes.

e) Le liquide pancréatique, d'après Polonovski, a une teneur en K à peu près égale à celle du sang total, soit 2,26 0/00, au contraire la composition moyenne en sels de K montre pour le suc intestinal 0,24 0/00 d'après Klinke. La sécrétion salivaire totale correspond à 0,5 à 1 gr. 0/00; dans le suc gastrique et la sécrétion œsophagienne, la teneur est plus grande que dans le sang.

f) La potassium des muscles est pratiquement le plus important, car le muscle d'une part représente un pourcentage élevé de tissu de l'organisme, d'autre part le taux de K y est le plus élevé, soit 400 mgr pour 100 grammes de matières non grasses. Le cerveau, le cœur, le rein, le foie, le poumon et la rate suivent un taux légèrement inférieur et variable avec les auteurs. Ce K musculaire subit des variations avec l''âge (Cicardo et Moglia). Benetato et Ciurdariu montrent qu'avec l''âge le K tombe de plus de 10,4 % dans le muscle du rat et de 19,3 % dans le cerveau du rat. Pour le cerveau d'ailleurs, la substance grise en perd plus que la substance blanche (Cahane). Le foie a une teneur en K moins élevée pendant la croissance, puisque Gley et Laur trouvent à peu près 3 mgrs par gramme de glande fraîche chez le rat en croissance contre 4 mgr chez le rat adulte. André Milliard compare les taux de K des muscles blancs et rouges chez le lapin et le rat blanc et arrive aux conclusions suivantes; le taux de Potassium du muscle blanc à contraction rapide est de 1/5 plus grand que celui du muscle rouge à contraction plus lente. La différence des taux en Potassium est plus accentuée chez les animaux ou la différenciation anatomique de ces muscles est plus marquée (lapin). Cette remarque est reprise par Leulier et ses collaborateurs, un an plus tard, qui mettent en avant ces hypothèses : les muscles striés forment deux classes : ceux des animaux incapables de se mouvoir à la naissance comme le chien, le lapin où le K musculaire est peu élevé et où il augmente

au fur et à mesure du développement, en même temps qu'il se produit une déshydratation intense ; et ceux des animaux capables de se mouvoir dès leur naissance comme le cobaye où le taux de K est le même chez le nouveau-né et chez l'adulte. De même le cœur, qui fonctionne intensément dès la naissance, atteint d'emblée, dans son myocarde, une concentration en K voisine de celle de l'adulte, ce pour toutes les espèces considérées.

En dehors des variations physiologiques, le K musc. varie dans quelques affections neurologiques comme le montrent LEULIER, POMMÉ et Mlle BERNARD : dans l'encéphalite aiguë, le deltoïde atteint en période d'état a une concentration inférieure (3,59 gr par kgr de poids) à celle du deltoïde normal (4,20). Dans un syndrome hémiparkinsonien post-encéphalitique, le taux est à peine inférieur, alors que dans les atteintes nerveuses périphériques il y a chute marquée ; la fatigue, les dystrophies pseudo-hypertrophiques, les myotones et les brûlures trouvent une concentration musculaire de K diminuée ; également dans le scorbut étudié par Mlle A. MICHAUX qui donne les chiffres de 19 gr. 641 avec un régime normal, 18 gr. 868 avec un régime artificiel complet, et 13,228 dans le scorbut prémortem. Ces dosages s'entendent sur le muscle strié du rat. Inversement la rétention hydrique et sodique est nette. Le K musculaire est augmenté dans les myasthénies.

Dans quelles conditions physiologiques expérimentales les tissus perdent-ils leur Potassium ? L'hypothèse de la perméabilité cellulaire à l'ion K, avancé par WINKLER, se trouve vérifiée grâce à l'emploi du ^{42}K radioactif qu'en fait HEVESY. Il prouve que le K est en grande partie sous forme indiffusible combinée à des protéïnes (BENETATO et CIURDARIU).

L'excitation motrice du muscle libère du Potassium dans le sang où il croît jusqu'à un maximum. Quand ce maximum est atteint, le Potassium est emmagasiné dans les cellules hépatiques (FENN) ; le même auteur prouve qu'après un travail musculaire ou une injection de KCL, il en est de même : le muscle libère 31 % de K isotonique, le foie absorbe 15 %. FENN, WILDE, BOAT et KENEMANN prélèvent du sang chez le chat par une canule abouchée à

la veine saphène, la veine fémorale étant ligaturée et une obturation partielle ou intermittente du sang artériel pouvant être réalisée, ils mesurent : le débit sanguin, le K artériel et veineux plasmatique, le pH à 5 % CO^2 — 95 % O^2 à l'abri de l'air ; quand la circulation diminue de 20 % au moins, le muscle cède son K au plasma. Les expériences d'ultrafiltration (J. Lévy et MM. Pacu) ; de dialyse du sérum ou de mesure directe potentiométrique, n'ont pas permis de dire sous quel état le Potassium se trouvait dans le sang et dans les tissus. On sait qu'en solution acide il se fixe aux albumines. On peut admettre par conséquent qu'on le trouve libre, diffusible et combiné non diffusible; au cours du fonctionnement musculaire, ces deux états sont constamment remaniés, reformés, c'est à ce moment que le ^{42}K prend la place du K normal parce que sa vitesse de diffusion est plus grande. Il faut donc admettre une certaine labilité des combinaisons. C'e'st ce qui explique qu'un muscle isolé (cœur ou gastrocnémien de grenouille) plongé dans une solution de Ringer, dépourvue de CLK, perde son K, même si on met SO^4K^2 pour remplacer CLK, car ce dernier a une perméabilité dans les deux sens. (Exp. de Leulier, Mlle Bernard). Ivanoff et Scheiner épuisent également le gastrocnémien jusqu'à disparition complète du K dans le diffusat privé de CLK, en observant l'évolution de la contractilité du muscle : en 24 h., 10 à 12 % du K total est diffusé en liquide. Cette diffusion se ralentit légèrement jusqu'au 7e jour sans qu'il y ait atteinte apparente de la contractilité musculaire. A 70 % de la teneur originale en K il y a perte brutale en 3 jours du Potassium restant et de la contractilité musculaire. Il paraît donc que le K éliminé dans les trois derniers jours soit le Potassium appelé indiffusible par Benetato et Ciurdariu, et qui conditionne l'excitation musculaire (par phénomène de polarisation de membrane) et la contraction comme le prétend Ernest; rappelons aussi que pendant l'excitation musculaire, les variations du K et des chlorures sont deux fois plus intenses chez les jeunes rats que chez les rats plus âgés.

Boulanger n'admet pas cette proportion de 30 % puisqu'il s'appuie sur l'expérience démonstrative d'Ernst : un muscle isolé ne libère du K que s'il est plongé dans

une solution d'un sel de potassium à concentration inférieure à 20 mgr % gr., lui qui contient 330 mgr de K p. 100 gr. Il y aurait donc pour Boulanger au moins les 19/20 du K combinés à l'intérieur des fibrilles musculaires. Leulier conclut qu'il y aurait affinité particulière d'origne indéterminée.

2) *Les origines ioniques.* — En clinique les échanges $Na^+ — K^+$ paraissent extrêmement simples, logiques et courants. En pratique, il n'y a qu'une petite partie des ions minéraux intracellulaires qui soit libre et mobile. Pourtant Miller, Darrow énoncent qu'entre 29 et 55 mm3 de K % grammes de substances sèches (muscle du rat : normalement 47 à 50 mm3), il y a relation réciproque entre K^+ musculaire et Na^+ musculaire intracellulaire, 1 cm3 de Sodium est échangé contre 2 cc. de Potassium. Il semble qu'il s'agisse d'un simple remplacement, dû à une carence en K par exemple, d'autant plus facile que Na^+ et K^+, qu'ils soient associés à un anion mono (CL^-) ou bivalent ($SO4^-$) répondent à la règle de l'équilibre de Donnan aussi bien dans les gels que dans les solutions protéiques (Bigwood).

Miller et Darrow semblent d'ailleurs prétendre que la différence de teneur en K^+ du tissu musculaire ou du sérum n'affecte pas la capacité de travail des rats. Il n'y a pas de perte de K par le muscle exempt de graisse après 1 heure de nage, mais l'injection à un animal qui travaille d'acétate de désoxycorticostérone accroît le K musculaire.

Rakeff et Cantarow montrent que la même injection augmente la résorbtion de Na et CL introduits dans le péritoine. Le K du sérum s'élève quand le travail a cessé.

De même l'activité musculaire n'influe pas sur la perméabilité au K (Nonnan, Fenn et Haege). Le K perdu par le muscle dans les expériences de Fenn, à la suite d'un travail musculaire ou après une injection de chlorure de Potassium est remplacé par Na CL H^2O venu en majeure partie de la peau. De même, la carence en Potassium provoque une déperdition de cet ion 50 % dans le sérum en même temps que CL 15 % tandis que le muscle cède une partie de son K et retient Na (Heppel). Enfin, Olivier

et Young démontrent que si un rat est privé de potassium, l'ion Na^+ isotope radioactif passe dans les cellules du muscle squelettique de cet animal.

Fleckenstein se base sur des faits connus du chimisme musculaire, sur des considérations physico-chimiques et sur les calculs d'énergie, il montre que les échanges de sodium et de potassium entre la fibre musculaire et le milieu qui la baigne, constitue probablement la phase active de la contraction, le potentiel d'action résulterait, lui aussi, de cet échange d'ions et les processus purement chimiques correspondraient à la phase de restitution.

c) L'EXCRETION

L'excrétion du Potassium se fait surtout par les reins et non par les feces comme nous le dit Gley. Elle est variable suivant le régime alimentaire et les conditions physiologiques, augmentant sous l'influence du travail musculaire, diminuant pendant la période de récupération. L'excès de K alimentaire est éliminé en 24 heures, mais l'excrétion est précédée d'une accumulation passagère sur les tissus. Les reins éliminent une quantité de K 7 fois supérieure à celle du K plasmatique, en moyenne 2,5 à 3 grammes par 24 heures (Polonovski), 2 gr. 73 0/00 (Hammerstein); au contraire, les feces n'en contiennent que 0,3 gr. par 24 heures. Sa forte concentration en sels de K fait de l'urine une substance toxique. On peut prévoir que c'est surtout le liquide intracellulaire qui entraînera le K avec lui, son taux nous fournit donc des indications concernant l'élimination d'eau tissulaire.

D'autre part, le Potassium a tendance à chasser le Sodium, ce qui s'exprime par le pouvoir diurétique bien connu du Potassium. De Muylder, dans la recherche des valeurs de clearance du Na, K et CL, chez l'homme normal montre que les ions CL et Na sont éliminés par filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire, les valeurs de clearance sont faibles et indépendantes de la diurèse. Pour le K, au contraire, la valeur de clearance augmente avec une diurèse plus intense, il y a donc

filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire, celle-ci étant toutefois moins intense.

D'une façon générale, les variations pathologiques sont inverses pour le Na et le K de celles que l'on observe dans le sang. Toutefois, il faut attirer l'attention sur l'influence de la fatigue, mise en évidence par SCHONHOLZER : le Potassium urinaire augmente par la fatigue chez un sujet entraîné, il diminue au contraire chez un sujet non entraîné.

VOLLMER et PIETSCH pratiquent les dosages du K urinaire sur des rats carencés en Potassium pendant 54 jours. A partir du 17e jour, il y a mobilisation du K tissulaire. L'équilibre entre ingesta et excreta est atteint au 47e jour. L'influence du K sur l'élimination de CL et Na est passagère et la caféine a la même action sur l'élimination urinaire de tous les animaux carencés ou non.

Notons encore les résultats obtenus par Mlle MICHAUX dans le scorbut expérimental : le régime scorbutigène de Mme RANDOIN donne une rétention chlorurée nette non seulement dans le tissu musculaire, mais encore dans le sérum sanguin. Mais ce régime, estime Mlle MICHAUX, est trop fort de moitié, on le ramène donc de 1,5 à 1 % de la ration.

Normalement, le rein élimine K = 0,440 — Na = 0,090; dans un premier stade le K est éliminé en moyenne pour 0,708, donc élévation sensible, et le Na pour 0,055, diminution sensible. Chez les cobayes atteint d'un scorbut plus grave, le sodium excreté diminue progressivement, car il y a réduction considérable du volume urinaire et le poids moyen de K excrété baisse aussi (0,117) malgré une forte concentration.

L'étude des variations du K urinaire dans l'insuffisance surrénale montre encore des résultats intéressants.

L'élimination de ^{42}K se fait par les reins aux taux de 6 à 7 % par 24 heures.

d) ROLE PHYSIOLOGIQUE DU POTASSIUM

1) *Métabolisme de l'eau.* — L'ion K^+ en association avec le cathion Cl^- ou $CO3H^-$ se comporte comme un

diurétique et en ce sens il s'oppose à Na^{+}, qui est hydrophile et provoque le gonflement des colloïdes tissulaires et s'apparente à Ca^{++} dont on connaît l'action opposée au sodium.

La meilleure démonstration en est donnée par l'expérience de Mlle Michaux dont la deuxième partie est consacrée à démontrer que l'absence d'ions K^{+} favorise la rétention sodique chez des cobayes atteints de scorbut. En effet, l'étude du muscle strié lui fournit les chiffres :

	Régime normal	Régime artificiel complet	Scorbut premortem
K^{+}	19 gr. 641	18,8686	13,228
Na^{+}	2 gr. 039	2,110	5,569
Eau	779,83 0/00	777,15	788,17

Inversement, ni le chlorure, ni le bicarbonate de Potassium n'arrivent à provoquer une fixation d'eau, chez l'adulte, comme chez l'enfant.

Pfeiffer, Roby et Smith classent les ions diurétiques en donnant la préférence au Mg^{++} sur le K^{+} et le CA^{++}, les deux premiers laissant loin derrière eux le troisième. Mais l'association $Ca^{++} + K^{+}$ détermine, d'après eux, rétention chlorurée et empêche l'action diurétique.

De même que la combinaison $Ca^{++} + Mg^{++}$ diminue également l'action diurétique sans que l'antagonisme soit cependant total.

De plus, y a-t-il un rapport entre l'enrichissement en K et la déshydratation progressive dont nous avons parlé au cours de la croissance du rat ?

2) *Régulation de l'équilibre acide base.* — Le Potassium est « la base » principale des tissus, du lait, de la salive, il sort des cellules et y pénètre vraisemblablement quand l'équilibre ionique général est troublé par des modifications de pH, celles-ci se produisent pendant l'excitation où le K servirait à neutraliser la formation aérobie passagère d'acides fixes.

La carence en Potassium perturbe gravement le métabolisme de l'excitation où il ne peut être remplacé, largement il est vrai, que par le Rubidium.

3) *Rôle dans le métabolisme intermédiaire, le méta-*

bolisme glucidique. — En dehors de l'augmentation du métabolisme basal sous l'action du Potassium trouvée par BRUMANN, K+ semble participer activement au métabolisme des glucides. D. NACHMANSOHN, J. WALJZAR et A. MARNAY prouvent en effet qu'un muscle isolé de grenouille plongé dans une solution de RINGER riche en K+ produit un dégagement de chaleur 8 fois supérieure à la normale sans qu'il y ait contracture. Il y a accélération de formation d'acide lactique et accélération de décomposition du phosphagène.

D'après les mêmes auteurs, l'adrénaline jouerait dans le même sens, la resynthèse du phosphagène étant due à l'acide lactique (expérience de longue durée), « ainsi le K sanguin augmenterait en même temps que l'acide lactique, de même qu'il diminue avec l'insuline » : MOUKHTAR (cité par BOULANGER). Pourtant FENN a démontré qu'il ne fallait pas généraliser ni attribuer à chacun des éléments (K+ et acide lactique) une action neutralisante spécifique vis-à-vis l'un de l'autre.

LOCKE et ROSENHEIM introduisent une solution de RINGER dénuée de Potassium dans le cœur isolé de lapin, il s'y produit une chute de l'utilisation de glycose ; inversement, un régime riche en K Cl diminue la sensibilité à l'insuline chez les rats normaux (LAWWIS et LONGWELL), l'insuline fait tomber les taux du glucose et du potassium. Chez le diabétique consomptif, l'injection d'insuline n'abaisse pas complètement à un taux normal le K sanguin, par contre le diabète non grave ne voit pas d'augmentation de K plasmatique ou globulaire.

Le sucre du sérum augmente quand on fait une I.V. de Cl K à un chien, il y aurait ici sécrétion d'adrénaline déterminante. De même, si on introduit du Co 3 K 2 dans le duodénum du chien endormi par la chloralose, il se produit une hypertension artérielle et hyperglycémie légère.

Inversement, VERZAR et SOMOGYI ont constaté que certains sucres sélectivement absorbables (glucose, galactose, fructose) avaient le pouvoir, en I.V., d'augmenter la kaliémie, augmentation qui ne se produit plus après surrenalectomie ; de même l'action de l'acétylcholine sur la perte du muscle en K pendant le travail ne se produit

plus après surrenalectomie, pas plus d'ailleurs que la perte elle-même du K musculaire.

Les auteurs en concluent que le départ du Potassium est en rapport avec la dégradation du glycogène et dénoncent l'équilibre en quelque sorte que fait K^+ à l'ion PO^{4---}, théorie qui peut ainsi se schématiser :

Quand le glucose s'emmagasine dans la cellule musculaire, il se combine à PO^{4---} pour former l'ester d'hexose phosphorique, le K^+ est libéré, mais la transformation du glucose en glycogène le rappelle à l'intérieur de la cellule×.

Lors de la contraction musculaire, le glycogène se dédouble; le glucose ainsi reformé se combine de nouveau à Po^{4---} et le potassium est libéré.

On peut encore admettre cette théorie pour la cellule hépathique puisque Fenn lui-même prouve que le glycogène ne peut se déposer dans le foie qu'en présence d'une certaine quantité d'eau et de K^+ qui se fixe également, Lazard Kolodny retrouve également les mêmes résultats, qui dit que les variations de la masse du foie subit les variations des mouvements d'eau, des constituants organiques (glycogène) et inorganiques.

Parmi ceux-ci, les K^+, Na^+ et même Ca^{++} paraissent suivre les mouvements d'ensemble, mais la concentration $\frac{K}{\text{masse hépatique}}$ reste à peu près constante. En biologie végétale, le K^+ a une action inhibitrice sur la transformation des glucides en lipides (action antagoniste de l'action de Fe), action catalytique élective sur la synthèse des celluloses, pas d'influence sur le métabolisme des substances azotées (Kaufmann, Cosla et Brull).

4) *Le Potassium et le fonctionnement du muscle.* — Dawes attribue à l'ion K une influence favorable sur le travail musculaire due à son action vasodilatatrice. Hoff, Winckler et Smith admettent le rétablissement du muscle fatigué sous l'influence d'une injection intraveineuse de K Cl, et pourtant Litvinenko montre que le gastrocnémien de rana temporaria se fatigue plus vite s'il est excité avec des électrodes imbibées de K Cl (Tous 2 cités par Boulanger).

L'action sur le Tonus musculaire a eu des interprétations différentes et la discussion est encore ouverte entre Neuschlosz qui admet à l'origine de ce tonus l'ion K^+, opinion controversée par Raab et Hober, alors que Postma en 1942 admet que c'est le Na Cl sous la forme cristallisée qui active le relâchement du tonus, le Na Cl en solution à 15 % est inefficace, il ne faut pas conclure à la nécessité du K^+ dans le tonus musculaire, car si Ernst et Takas prouvent l'existence de K^+ indiffusible dans la fibrille musculaire, Leulier n'y voit que la preuve d'une affinité particulière d'origine indéterminée.

L'élément contractile du muscle est pour Fleckenstein, nous l'avons vu, inclus dans les échanges de Na^+ et K^+, entre la fibre musculaire et le milieu qui la baigne. Toutefois, pour Szent Gyorgyi, c'est une combinaison complexe myosine + actine (protéine fibreuse) associée au triphosphate d'adényle et au Mg^{++}.

Certains auteurs se sont intéressés aux mesures de chronaxie du cœur de tortue ou du pied d'hélix pomatia, en présence de sels de K ou en défaut de ces sels.

Le déficit en K étudié par Leulier et Mlle Bernard, sur le cœur de tortue nous donne une diminution de la chronaxie, c'est-à-dire dans le même sens que la pilocarpine qui abaisse la chronaxie des muscles. Hazasd, lui, compare l'effet obtenu par K Cl en solutions concentrées (augmentation seule de la chronaxie du pied d'escargot) et en solutions diluées (diminution d'abord, puis augmentation).

On peut donc dire avec Nachmansohn, Wajzer et Lipmann que l'ion K^+ se range du côté des parasympathicomimétiques, donc du même côté que la pilocarpine, diminuant la chronaxie tout d'abord, la relevant ensuite. Enfin, au sujet de la douleur dans le travail du muscle ischémie, notons avec Maison que cette douleur ne doit pas être imputée au K pas plus d'ailleurs qu'au lactate ni qu'à l'ion NH^3.

5) *Le Potassium et le fonctionnement du cœur.* — Zunz a établi depuis longtemps la nécessité d'avoir des concentrations bien délimitées de Ca^{++} et K^+ sanguins pour le bon fonctionnement cardiaque. Une augmentation

ou une diminution d'un de ces deux éléments apportant en effet de graves perturbations. C'est ainsi que le Ca^{++} étant à un taux normal, il y a arrêt en systole du ventricule dans le cas d'une hyperkaliémie, des oreillettes dans le cas d'hypokaliémie.

Une hypocalcémie produirait un arrêt en diastole du ventricule par hyperkaliémie et des oreillettes par hypokaliémie. Enfin, une concentration trop grande en calcium: une contracture en systole dans le premier cas, un arrêt en diastole des oreillettes puis des ventricules dans le second. Avec les parasympathicomimétiques; et l'acétylcholine, la muscarine, le posthypophyse, avec l'adrénaline et le strophantus, enfin avec la cocaïne, les effets sont différents suivant le taux de Ca^{++}. Aussi Zunz donne-t-il le conseil de rétablir l'équilibre Ca/K avant de donner un toni-cardiaque.

Les cellules musculaires cardiaques absorbent le K^+ du milieu environnant et rejettent leur Na^+. Telle est la conclusion de Krogh, Lindberg et Schmidt-Nielsen. Or, nous avons vu que le cœur étant un organe qui travaille très tôt, et intensément: le myocarde a une concentration en K^+ qui atteint dès la naissance celle de l'adulte, et ce pour toutes les espèces considérées (Leulier et Mlle Bernard).

D'ailleurs le Potassium est absolument nécessaire à la vie du cœur, en ce sens qu'il est pratiquement irremplaçable en tant que cathion monovalent intracellulaire. Sa concentration doit être bien équilibrée puisqu'un taux trop élevé ou une carence trop nette risque d'arrêter le cœur en diastole. (Opinion de Caujolle et Franck).

Il nous faut tenir le plus grand compte, non seulement des taux de Ca et K, mais surtout du rapport K/Ca et des rapports Ca extracellulaires/K intracellulaire et K extra/K intracellulaire qui ont une importance considérable, compréhensible si on se rappelle que l'augmentation forte des ions Ca^{++} détermine la fibrillation ; l'absence de Ca^{++} détermine l'arrêt du cœur (Locke et Rosenheim) et l'augmentation du rapport K extra/K intracellulaire provoque un arrêt du cœur « paradoxe du Potassium » de Zwaordemaker et de Libbrecht, ce qui peut se traduire : le cœur qui a presque cessé de battre dans

une solution de Ringer démunie de CLK s'arrête « surpris » si on le met dans un liquide de Ringer contenant CLK, le cœur reprend alors ses battements dès que l'équilibre est rétabli.

De plus, JULLIEN a constaté les actions chronotopes positives du sodium et du potassium, négatives du calcium et du magnésium; les cathions bivalents augmentent l'amplitude des contractions, tandis que les ions alcalins la diminue. Le rapport $\frac{Na+K}{Ca+Mg}$ a donc une importance fondamentale pour le fonctionnement cardiaque.

Notons que ZWAORDEMAKER attribue les contractions cardiaques à la radioactivité du potassium naturel ^{40}K, mais il ne s'agit pas d'une action spécifique du K puisque un autre métal radioactif peut le remplacer : Radium, Polonium, Thorium. Depuis ZWAORDEMAKER il a été démontré que la radioactivité du K est trop faible pour être pour quelque chose dans l'organisme. Son effet est de l'ordre des rayons cosmiques, nous dit NAHMIAS.

AMANN et JARISCH prétendent que le K est sans doute l'excitant mécanique de l'effet Bezold. Ce réflexe hypotenseur d'origine cardiaque pourrait lui être en effet imputable, il est en tout cas, ajoutent les auteurs, antagoniste de l'ion Ca sur ce point.

De toutes manières, HERMANN pense que le Potassium est dans de trop faibles proportions dans le plasma pour jouer un rôle autre que négligeable sur le tonus vasomoteur périphérique. Signalons enfin que les auteurs DUNGERN et FUNDNER d'une part, et DE GOWIN, HARRIS et PIASS de l'autre, n'ont pas trouvé de modifications sensibles de l'électrocardiogramme à la suite d'une hyperkaliémie.

Le K serait un facteur d'incoagulabilité sanguine (GLEY).

6) *Potassium et sécrétion d'adrénaline. — Potassium et Acétylcholine.* — Par le titre d'un de leurs travaux « Potassium sanguin et mécanisme sympathico-adrénalino-hépatique », HOUSSAY, MARENZI et GERSCHMANN ont voulu montrer qu'il était difficile de séparer les inter-

réactions de ces mécanismes. En effet, une injection I.V. de 0 mgr. 05 d'adrénaline augmente de 3 à 8 mgr. % de plasma le potassium. Celui-ci provient du foie et se fixe en partie sur le muscle. Avec la même dose d'adrénaline, l'augmentation est plus forte si l'animal est cocaïnisé.

Cette action est empêchée par l'ergotamine et la yohimbine. L'excitation des nerfs grands splanchniques augmente également le K plasmatique de 3 à 7 mgr. %, car il y a tout d'abord une décharge d'adrénaline d'où une augmentation considérable de K sanguin, ensuite une action sympathique directe qui agit sur le foie pour libérer une quantité moins importante de K. Si on surrenalectomise l'animal, le second processus agit seulement. Enfin rien n'agit si on coupe les nerfs du pédicule hépatique : cette section équivaut à une hépatectomie et dans ces conditions le muscle est incapable de faire varier le potassium sanguin.

Marenzi et Gerschmann retrouvent l'augmentation de la kaliémie même avec des doses considérablement plus petites : 0,00001 mgr., d'adrénaline I.V. la quantité optima étant 0,01 à 0,10 mgr. I. V. pour une augmentation de 5 à 6 cc. (au maximum 8 cc.).

Les autres ions n'ont pas varié : Ca^{++}, CL^{+}, Na^{+}, Mg^{++}.

Les chiens éviscérés présentent les mêmes variations sauf pour le foie qui est absolument indispensable. Boulanger citant Keys, Brewer, Larson et Schroeder, admet que cette action n'est que passagère et que le K baisse ensuite.

L'adrénaline a une action défatigante sur le muscle strié du rat. Dessy et Grandi depuis 1903, puis Pavella et Burber, enfin, Goffart et Brown, l'ont déjà prouvé. Elle libère le K à partir, non seulement des cellules hépatiques, mais encore des cellules pulmonaires (Schwartz, D. Silva, Hebb et Nimmo Smith). De plus l'adrénaline joue également dans le même sens que l'ion potassium en ce qui concerne l'augmentation de formation d'acide lactique et de décomposition du phosphagène ; la mobilisation du potassium par l'adrénaline joue donc peut-être un rôle dans la phase de récupération consécutive au travail musculaire.

Inversement, il est prouvé que l'injection de CLK provoque la libération d'adrénaline ou un renforcement de son action (Camp et Higgins) alors qu'un milieu sans K, inverse, après stimulation prolongée du muscle, l'effet potientateur de l'adrénaline, inversion qui disparaît si on rajoute CLK au milieu (Gauffart et Brown). Cette libération, selon Hazasd, serait à l'origine de certains effets du K : hypertenseur (CLK, car NO^3K diminue la tension artérielle, d'après Lauder Brunton), arrêtant le péristaltisme de l'intestin grêle. Mais l'opinion de Boulanger est qu'il ne faut pas comparer ces résultats à ce qui se passe dans les conditions physiologiques normales ou l'adrénalino-secrétion ne survient que pour une concentration donnée de K rendant ainsi hypothétique le rôle de cet élément.

Dans un compte rendu de la Société de Biologie en 1938, De Bonvallet et Minz présentaient l'adrénaline et l'acétylcholine comme susceptibles de modifier profondément les phénomènes de sommation médullaire. Chauchard, d'après ses expériences, approuvait et admettait, en pensant à l'ion K^+, l'hypothèse d'un intermédiaire chimique du système nerveux « plutôt de nature acétylcholinique ». C'est qu'en effet dans l'organisme en général le K produit une libération d'acétylcholine au niveau du cœur (Bezneck) du ganglion cervical supérieur (Brown et Feldberg), des glandes salivaires et de la langue (Feldberg et Guimaroes), mais le K n'a pas d'effet inhibiteur sur les réflexes extenseurs comme l'acétylcholine (Torda) par exemple, et il ne faut pas considérer que ces deux éléments sont absolument d'action semblable.

Inversement, Cicardo et Moglia concluent à une libération du K des muscles striés par l'acétylcholine. La théorie d'Hermann satisfait aux deux conclusions en apparence opposées : le potassium possède deux actions, l'une périphérique, produisant l'acétylcholine aux dépens d'une substance inactive, l'autre centrale, à la fois adrénalino-mobilisante et vaso-constrictive.

7) *Le potassium et le fonctionnement du système nerveux.* — Les relations entre le K d'une part, l'adrénaline et l'acétylcholine d'autre part, font pressentir une

intervention possible de l'ion K^+ dans le fonctionnement du système nerveux végétatif.

Zondeck admet que les nerfs ont une action égale à certains ions. Il prend comme exemple le Ca^{++} dont l'action est égale à celle du sympathique et le K^+ à celle du vague, d'où une excitation du sympathique augmente le Ca^{++}, une excitation du vague, le K^+. C'est aussi l'opinion de Jesserer qui assure que les métabolismes de Ca et K sont soumis dans l'organisme à une régulation commune qui maintient le rapport K/Ca à 2 environ. Chez les vagotoniques, l'équilibre est rompu en faveur de K ; chez les sympathicotoniques en faveur de Ca ; ici, par exemple, on retrouve la contraction des bronches chez les asthmatiques (Thornton et Gillepsie). Chez les hypertoniques ce rapport est très instable.

Les expériences réalisées par Cicardo, Szent-Gyorgyi, Lehnartz et Fenn pour essayer de définir le rôle du K dans le système neurovégétatif, donnent des résultats contradictoires, mais n'en prouvent pas moins que cet élément doit intervenir au niveau de la synapse neuromusculaire. Il faut en dégager et en retenir que le K^+ est indispensable au fonctionnement des nerfs parasympathiques par lesquels il semble agir sur la tonicité des différentes fibres musculaires lisses (Moukhtar), qu'injecté l'excitabilité réflexe de la moelle est diminué et que selon Demole, il s'accumule dans le mésencéphale pendant la veille. Signalons enfin la régulation nerveuse que Prosser attribue au rapport K intracellulaire/K extracellulaire. Ce rapport, augmentant par l'acidification de la cellule, renforce l'activité spontanée.

Le rubidium agit dans le même sens, alors que Na^+, Ca^{++} ou la pression osmotique, sont sans effet. Cordier et Heymans montrent que l'excitabilité du centre respiratoire augmente en même temps que le rapport $\frac{(PO^4H^- + PO^4H^{2-})\ (K^-)}{(Ca^-)\ (Mg^-)}$; Prosser trouve que le potassium agit sur l'activité d'un centre nerveux isolé en modifiant soit l'amplitude, soit la fréquence de la décharge, soit les deux à la fois.

8) *Le potassium dans l'hémorragie et le choc.* — Dans les hémorragies abondantes, le K plasmatique augmente par mobilisation des liquides qui passent à travers les membranes pour remplacer le sang issu de l'organisme. D'après Boulanger, il se produit un véritable cercle vicieux. La concentration progressivement croissante du K lèse les cellules qui perdent à leur tour leur ion K+. Ce même phénomène a lieu également dans les états de choc : traumatique, histaminique, anaphylactique.

Mais, comme le fait remarquer Winker Hoff, la concentration de K dans le sang qui augmente lors du rétablissement de la circulation sur un membre ischemié est l'effet et non la cause de l'agonie. Le K dans le suc gastrique, semble jouer un rôle antagoniste à celui du Na. L'atropine diminue la concentration de K, augmente celle de Na, l'histamine joue un rôle exactement inverse, alors que la pilocarpine agit, mais irrégulièrement, comme l'atropine. Le K semble avoir une action sur l'hyperactivité gastrique (Halasz). Le K et surtout ses sels neutres ont une certaine action anesthésique locale, mais assez faible et pratiquement inutilisable (Gley).

f) REGULATION HORMONALE DU METABOLISME DU POTASSIUM

D'après Boulanger, c'est par l'intermédiaire vraisemblable de la pression osmotique, de l'équilibre acide-base, de la perméabilité des membranes, que le système nerveux et les glandes endocrines, que nous allons maintenant envisager, influent sur le métabolisme du K+.

1) *Le pancréas endocrine.* — Bien que Tullio ait retrouvé une augmentation de potassium et un abaissement du calcium sérique sous l'influence de l'insuline, il semble qu'il soit plus normal de dire avec Zunz qui commente les résultats de travaux antérieurs, l'insuline diminue le K plasmatique et augmente le Ca du plasma. Nous avons en effet vu que dans le diabète grave, le potassium sanguin était notablement augmenté et qu'il redescend presque à la normale, tout en restant toujours légèrement

supérieur à son taux habituel sous l'influence de l'insuline. A l'opposé, faisons mention des expériences de Lewis Longwel sur des rats normaux, chez lesquels le régime riche en KCL diminue la sensibilité à l'insuline.

2) *Les hormone génitales.* — La castration provoquerait une baisse du potassium sérique, le propionate de testostérone, une action inverse; l'œstradiol (de même que la désoxycorticostérone et certaines hormones phénanthréniques d'après Gley et Laur) agissent aussi en augmentant le K et le glycogène hépatique (alors que même l'adrénaline ou l'hormone hypophysaire folliculo stimulante n'auraient aucune action).

3) *Rate.* — Nous avons vu ce qu'il fallait retenir des relations K et adrénaline. Il est certain que si la rate joue un rôle, c'est par l'intermédiaire des hématies dont on connaît la haute teneur en potassium.

4) *Le corps thyroïde.* — L'auteur anglais Abelin a démontré que chez les animaux hyperthyroïdisés comme chez les rats surrenalectomisés, il y a une sensibilité très accrue aux doses élevées de potassium qui provoquent une chute de poids, de l'anorexie une excitabilité accrue et finalement la mort. Ces expériences ne seraient pas en contradiction apparente avec la théorie récente de Bockelman sur le mode d'action de la thyroïde, théorie qui se résume ainsi : la teneur en potassium est la régulatrice du métabolisme basal. Un excès d'iode libre dans la circulation provoque une baisse de la teneur en K des cellules et inversement. Quand la thyroïde, comptable de l'iode libre de la circulation et de l'iode éliminé, ne fonctionne plus, l'iode s'accumule faisant baisser le taux de K et par suite le MB: myxœdème. La diminution en K de l'hypophyse semble lui faire secréter la thyréostimuline qui compenserait normalement ce phénomène. Quand la thyroïde fonctionne trop, le K s'accumule et le MB augmente considérablement : hyperthyroïde simple. Enfin, quand l'hypophyse répond à une baisse possible du K, sans que cette baisse existe réellement, il y a hyperthyroïdie hypophysaire ajoutée à l'hyperthyroïdie thyroïdienne, maladie de Basedow.

HAYACHI et FELDMANS, cités par BOULANGER, admettent que la thyroxine augmente le K plasmatique sans abaisser le Na, mais il n'est pas question dans leurs travaux du K globulaire. Le parathormone provoque également une augmentation du taux de kaliémie.

5) *L'hypophyse.* — Les travaux de MARENZI et GERSCHMANN rapportent que l'hypophysectomie entraîne une baisse du potassium sanguin, mais l'injection d'extraits antehypophysaires ne provoque aucune augmentation. Nous avons vu plus haut, selon BOEKELMAN, le rôle du déficit potassique sur la sécrétion de thyréostimuline.

6) L'action du *thymus* sur le métabolisme du potassium n'est pas encore nettement défini.

7) L'extrait épiphysaire augmenterait le K sanguin.

7) *Capsules surrénales.* — Nous avons déjà vu les rapports entre le potassium et l'adrénaline, et comment le rôle de la cortico-surrénale apparaissait d'une importance capitale. ANDERSON a pu mettre en évidence une augmentation du potassium sérique sous l'effet de l'insuffisance cortico-surrénalienne grâce à l'emploi des ions traçants (^{42}K). (L'excrétion du potassium subit dans l'urine des variations inverses.)

L'expérience de HOUSSAY montre que c'est vraisemblablement par action sympathique directe sur le foie que le potassium sérique augmente chez un chien surrenalectomisé. Des résultats contradictoires obtenus pour la valeur de K tissulaire nous font conclure, de toutes manières, qu'il est ou normal, ou diminué, mais jamais augmenté. Cette opinion est confirmée par BOEKELMAN qui affirme la constance du K globulaire dans la maladie d'Addison, bien que PORRI prétende avoir constaté une élévation de ce taux.

Le potassium ingéré ou injecté est en grande partie retenu, et son élimination est considérablement retardée : les Addisoniens et les animaux surrenalectomisés sont donc sensibles à la toxicité du potassium. Mais, d'après BOEKELMAN, le potassium globulaire aurait peut-être une importance beaucoup plus considérable que le potassium plasmatique dans la maladie d'Addison. On conçoit donc

qu'une thérapeutique ou un régime hypo-potassiques sont insuffisants. Par contre, un régime hyperchloruré sodique maintient les animaux privés de surrénales en survie pendant un temps très long, CLNa est aussi employé avec succès chez les Addisoniens.

Notons que jamais une injection de KCL à doses non toxiques même répétées n'a déclanché une insuffisance surrénale (Schamp).

Quelle est, se demande Rocha Lagoa, la fonction primordiale des surrénales :

a) La fonction osmotique.

1) Maintien de l'équilibre électrolytique.

2) Distribution de l'eau dans les tissus.

(Ici les rôles respectifs de Na^+ et K^+ seraient à considérer.)

b) La fonction métabolique de la glande, en relation avec le métabolisme des hydrates de carbone, protéines et lipides, ou :

c) La fonction antitoxique, de défense contre les infections et intoxications.

L'auteur conclut à la prédominance de la régulation de l'équilibre osmotique, car elle réside dans la dyssymétrie osmotique Na^+ et K^+ au sein de la cellule. Cette dyssymétrie lui paraissant en relations étroites avec l'énergie biologique.

Les travaux de Rauschschwalbe et de Cicardo, cités par Rocha Lagoa au sujet de la cortine, montre que l'absence de celle-ci produit une augmentation de perméabilité cellulaire au potassium qui de l'intérieur de la cellule se répand alors dans les liquides extra-cellulaires. La désoxycorticostérone, au contraire, rétablit une perméabilité normale, le K serait donc physiologiquement maintenu presque entièrement à l'intérieur des cellules grâce à cette imperméabilité des membranes cellulaires « O fase limitante cellular ».

Cette action régulatrice du cortex surrénal sur le K paraît étroitement liée à l'élimination rénale du sodium dont le Cortex est déjà le grand régulateur. Si on admet

cette théorie, il faut avec Rocha Lagoa supposer que s'il y a une plus grande élimination sodique pendant l'insuffisance surrénalienne, c'est que l'organisme doit maintenir son équilibre électrolytique et osmotique.

Le rapport Na à K est tellement constant, à l'état normal, que Mme Dias préconise son utilisation dans le diagnostic d'insuffisance corticosurrénale.

Rocha Lagoa reprend la théorie de Swingle. Selon Swingle, en effet, l'hormone corticosurrénale régulariserait le métabolisme hydrique, elle assurerait la répartition de l'eau et des électrolytes entre les espaces extra et intracellulaires de l'organisme. Enfin, il ne faut peut-être pas négliger le rôle que les surrénales jouent dans le métabolisme glucidique (théorie de Verzar), leurs hormones seraient nécessaires à la formation d'esters phosphoriques dont nous avons vu l'importance au point de vue libération de K.

f) LE POTASSIUM ET LES MALADIES INFECTIEUSES

La théorie de Rocha Lagoa peut nous permettre de comprendre les variations de concentration du K dans les maladies infectieuses.

Considérons en effet avec l'auteur que l'augmentation de la perméabilité cellulaire accompagne toujours une diminution de résistance de l'organisme, inversement l'action de l'hormone cortico-surrénale donnant, on l'a vu, une perméabilité « normale », permet une augmentation de résistance aux infections.

Les Addisoniens sont très sensibles aux infections (grippe : M. Conto et Moreira da Fonseca), d'autre part les proportions de K plasmatiques sont d'autant plus élevées que la vitalité est diminuée et que la mort est proche, mort qui se produit lorsque K a atteint son maximum. Le K dans les infections bénignes subit toujours une hausse pendant la période septicémique, mais tend à revenir à des proportions normales dès la phase de régression. (Ces résultats sont confirmés chez l'homme par la thèse de M. M. Pacu, tout au moins pour les typhoïdes et les pneumonies.)

Une inoculation à un animal de bactéries virulentes, en même temps que de désoxycorticostérone, montre une élévation du K, mais cette élévation survient quand on arrête l'extrait surrénalien, en même temps que les symptômes infectieux aigus surgissent et persistent jusqu'à ce qu'on ait réinjecté la cortine.

Il nous paraît intéressant de reproduire une partie de la conclusion de Rocha Lagoa : « Il est vraisemblable que la vitalité de l'organisme est liée à la perméabilité de ses cellules, phénomène que nous pouvons déceller par la détermination du K dans les liquides extracellulaires. Il se pourrait que dans cette élévation du potassium, nous ayons un point de départ pour la mesure de la vitalité et dans le diagnostic des infections. » Notons toutefois que l'augmentation du potassium plasmatique dans les infections est vraisemblablement due aux destructions tissulaires et que cette augmentation se retrouve dans une multitude d'affections que nous avons déjà envisagées. La théorie de Rocha Lagoa n'apporte en conséquence que peu d'éléments nouveaux.

III. — LE POTASSIUM DANS LES EAUX MINÉRALES

1°) *Répartition des eaux minérales potassiques.* — Nous avons recherché dans quelles eaux minérales l'analyse décèle une quantité quelconque de K. Elles sont peu nombreuses et si on tient compte du fait que le K hydrominéral ne peut venir que de deux sources: *a*) soit la mer qui le dépose en quantités faibles; *b*) soit dans les terrain granitiques (surtout feldspath et micas); on comprendra que leur répartition soit double: 1° au bord de la mer; 2° dans les massifs du V hercynien du centre de la France.

La première catégorie groupe: Dax, Biarritz et aussi le Neubourg (station située dans l'Eure); la deuxième: les stations du Massif Central et apparentées, Chatelguyon, Chateauneuf-les-Bains, Saint-Aré, Saint-Galmier et Vic-sur-Cère; enfin, les stations du Jura ou des Vosges: Salins-du-Jura, Besançon, Bourbonne-les-Bains, et Niederbronne, et y adjoignant Amélie-les-Bains.

De toutes ces stations, Chateauneuf-les-Bains n'est pas celle qui possède la plus forte concentration en K, elle vient en effet bien derrière Biarritz : 1 gr. 38 de K dans sa minéralisation totale et Niederbronn-les-Bains, 1,097, avec ses 0 gr. 424.

Biarritz	1,38	Besançon	0,039
Niederbronn	1,097	Saint-Galmier ..	0,0226
Chateauneuf	0,424	Salins-du-Jura ..	0,0102
Chatelguyon	0,1014	Amélie-les-Bains.	0,0057
Dax	0,0923	Usson	0,0030
Bourbonne-les-B.	0,065	Capvern	0,0023
Saint-Aré	0,0455	Le Neubourg	0,00125
Vic-sur-Cère	0,0419		

Ces chiffres en K absolu classent Chateauneuf-les-Bains dans les stations dont les eaux minérales sont le plus fortement potassiques. Mais ces valeurs absolues n'ont qu'un intérêt assez limité puisqu'elles nous amènent à faire voisiner des eaux très différentes les unes des autres. Les rapports du K aux autres éléments (Na, Ca, Cl) et à la minéralisation totale nous semblent d'un plus grand intérêt.

	K %	CL/K	K/Na	K/Ca	Minéralis. totale K
Amélie-les-Bains .	0,0057	47,3	0,037	0,92	74,9
Besançon-la-Mre .	0,039	4400,	0,0035	—	76,40
Biarritz	1,38	131	0,0127	1,400	223
Bourbonne-les-B .	0,065	50	0,0317	0,162	112,9
Capvern	0,0023	21,7	0,0602	0,0008	630
Chateauneuf-l.-B.	0,424	—	0,63	2	15,9
Chatelguyon	0,1014	20,3	9,06	1,51	62,5
Dax	0,0923	—	0,78	0,312	11,2
Le Neubourg	0,00125	11,2	—	0,0152	200
Niederbronn	1,097	18,3	0,0747	0,247	43,3
Saint-Aré	0,0455	20	0,0426	0,248	200
Saint-Galmier ..	0,0226	2,26	0,0485	0,106	106,4
Salins-du-Jura ..	0,0102	1432	0,0010	0,022	2400,
Usson-les-Bains .	0,0030	117	0,0350	0,0089	22,5
Vic-sur-Cère	0,0419	16,53	0,0306	0,104	128

Ce tableau met en évidence les particularités suivantes des eaux de Chateauneuf-les-Bains :

1°) C'est l'eau (Dax mis à part) dans laquelle la part de potassium dans la minéralisation totale est la plus grande (1/16 environ).

2°) Chatelguyon mis à part, dans laquelle la présence dominante d'un autre cathion (Mg^{++}) en fait une eau tout à fait particulière, Chateauneuf et Dax présentent cette singularité d'un rapport K/Na supérieur à 0,60.

3°) Quant au rapport K/Ca (=2), il est une caractéristique tout à fait singulière de Chateauneuf. Rapprochons de cette donnée le rapport K/Ca sanguin qui est égal à 1,8.

Ainsi le K apparaît dans l'eau de Chateauneuf dans des proportions inhabituelles dans les eaux minérales et ce fait permet de se demander s'il ne joue pas un rôle particulier dans l'action biologique de cette eau.

CHATEAUNEUF-LES-BAINS

Cette petite ville située au fond d'une vallée charmante où coule la Sioule, dans le nord du département du Puy-de-Dôme, est à une altitude de 382 mètres.

La station comprend 24 sources captées et analysées, émergeant entre 12 et 38° avec un débit total de 540 litres par minute.

LEFORT nous en donne la composition:

Bicarbonate de soude	2,080
Bicarbonate de K	1,089
Bicarbonate de lithium	0,035
Protoxyde de fer	0,057
Bicarbonate de chaux	0,750
Au total	6,759

Elle possède deux établissements balnéaires (grand bain chaud, bain tempéré, bain du petit Rocher, bain de la Rotonde), de nombreuses piscines sur la source et à la chaleur native (douches, buvettes, hydrothérapie), et cinq établissement d'exportation : Petit Rocher, Saint-Cyr, Pavillon, Adam, Grands Rochers.

Propriétés biophysiologiques. — DASTUGUE a étudié les *propriétés biophysiologiques* de ces sources.

Le pouvoir zymosthénique: les eaux minérales de Chateauneuf-les-Bains favorise la ptyaline et les ferments pancréatiques, surtout si l'eau n'est pas vive. L'expérience sur l'homme prouve que le suc gastrique est inhibé par l'action des bicarbonates.

Le pouvoir péroxydasique varie entre 1,1 et 12,5, sauf pour Rotonde (24,2) et Chevarier (18,7).

Le métabolisme basal augmente chez le pigeon de 34 % avec Chevarier et de 58 % avec Petit Rocher.

Le pouvoir agocytique est favorable en ce qui concerne les hydrates de carbones, indifférent ou nocif (protides), défavorables (lipides).

La croissance des larves de grenouilles est accélérée, mais Dastugue y voit l'influence de Cl^2Ca ou de Mn, cette opinion est reprise par Dodel qui tend à prouver que c'est bien le manganèse qui est responsable de la croissance.

Quant aux *survies d'organes*, travaillant avec l'intestin de cobaye, l'oviducte de vipère, Dastugue constate une survie augmentée, alors que le cœur de vipère subit un arrêt rapide. D'autre part, Chevarier inhibe l'intoxication chloroformée du cœur d'Hélix Pomatia.

Enfin, il ne trouve pas de pouvoir antianaphylactique chez le cobaye.

Il n'entre pas dans notre dessein de faire jouer un rôle universel au potassium, pourtant l'étude comparative de ces actions biophysiologiques et des actions physiologiques du K dans l'organisme, nous paraît devoir être considérée de plus près.

En effet, si aucun auteur n'a vu (à notre connaissance) les rapports du potassium avec la ptyaline, l'amylase et la lipase (1) ; si, également, il n'est pas prouvé que le suc gastrique soit inhibé par l'ion K^+, il n'existe pas moins que l'augmentation du métabolisme de base sous l'influence du potassium a été constatée par Brumann (cité par Boulanger) et que cette influence a une portée considérable d'après Boekelmann dont nous avons énoncé la théorie.

Il est reconnu par Kauffmann, Cosla et Brull que si le potassium en biologie végétale ne joue pas sur le métabolisme des substances azotées, il a un rôle inhibiteur sur la transformation des glucides en lipides. A ce sujet, nous avons assez insisté sur l'importance du K sur la croissance et bien que son action ne soit pas invoquée

(1) Rappelons cependant que les sécrétions digestives sont riches en K.

au sujet des eaux de Chateauneuf-les-Bains par DASTUGUE, il ne nous apparaît pas impossible qu'il y joue un rôle primordial.

De même, CAUJOLLE et FRANCK ont prouvé qu'un taux trop élevé de potassium risque d'arrêter le cœur diastole, opinion défendue également par ZUNZ.

Enfin, les travaux de P. ROLAND et R. VIEILLEFOSSE 1940, nous permettent de nous demander si ce n'est pas le K des eaux de Chateauneuf-les-Bains qui inhibe l'intoxication chloroformique du cœur d''Hélix Pomatia.

En effet, les auteurs disent que l'effet barbiturique de l'ac. cyclo pentenylallylbarbiturique apparaît beaucoup moins net dans son association aux sels de K puis successivement Li; Na; Cs; Rb; Ca; Mg, et ce d'autant que le barbiturique est apportée en solution plus alcaline. Or, BECKA et TIFFENEAU avaient déjà montré en 1935 l'influence de l'alcalose qui diminue l'effet narcotique.

Propriétés thérapeutiques. — L'action thérapeutique des eaux de Chateauneuf-les-Bains a fait l'objet d'un mémoire très complet de JOZANCY ; nous allons essayer de voir dans quelle mesure la teneur en K de l'eau peut l'expliquer.

1°) Après avoir caractérisé les eaux minérales carbogazeuses lithinées ferrugineuses surtout bicarbonatées sodiques, émergeant à une température variant entre 28 et 35°, cité la radioactivité de 5 milicuries, 3 à 0,21 et l'abaissement cryoscopique entre 0,20 et 0,33, il nous présente les eaux de Chateauneuf-les-Bains comme essentiellement diurétiques. Or, à peu près tous les sels de K sont démontrés comme ayant des qualités diurétiques, sauf peut-être le sulfate neutre. Le bicarbonate est considéré comme antigoutteux, antiacide, et lithotritique.

L'eau absorbée pendant une cure à Chateauneuf-les-Bains à jeun ne fait que passer par l'estomac et pénètre vivement le réseau capillaire si développé de l'intestin grêle (expériences d'ARSAC et CHAIX sur d'autres eaux minérales), le K est donc à même de jouer presque immédiatement son rôle dans les échanges aqueux du système lacunaire aux capillaires sanguins, grâce à la pression osmotique. Il faut tenir compte ici des variations de per-

méabilité des capillaires mais l'ion K^+ diffuse, on l'a vu, très rapidement.

En dehors de son action tendant à chasser le Na hydrophile l'ion K^+ renforce peut-être la force contractile du cœur, selon la théorie de ZWAARDEMAKER, l'expérience de CAUJOLLE et FRANCK et le rapport de JULLIEN. Il provoque une légère hypertension artérielle, tous deux, facteurs d'une diurèse accélérée.

Mlle MICHAUX, dans ses travaux sur les rats soumis à un régime scorbutigène, montre clairement qu'un excès de potassium fait éliminer l'eau des tissus et de nombreux chlorures.

Nous avons pratiqué deux épreuves de diurèse qui semblent corroborer cette opinion.

L'absorption à jeun après une émission d'urines, à 6 h. 30, de 1.200 grammes deau est pratiquée avec des eaux de Chateauneuf-les-Bains, embouteillées depuis peu, car nous ne pouvons négliger l'influence des verres sur la conservation des eaux minérales, comme l'affirme Mme BLANQUET qui a constaté une très nette alcalinisation de ces mêmes eaux de Chateauneuf-les-Bains, en moins d'un mois et demi.

L'épreuve a été faite avec Chevarier, les urines sont récoltées de demi-heure en demi-heure, et immédiatement portées au laboratoire. Les analyses pratiquées par M. CAVAROC donnent les résultats suivants :

Les volumes excrétés sont successivement 32 cc. à 7 heures, 135 à 7 h. 30, 319 à 8 heures, le maximum d'élimination est atteint à 8 h. 30 avec 405 cc. La courbe redescend brutalement jusqu'aux environs de 70 cc. par demi-heure. Au total, élimination de 1.269 cc. pour, rappelons-le, 1.200 ingérés.

Les densités n'ont rien de particulier, excepté celle de la première émission après l'ingestion qui est assez élevée, 1.035. La moyenne des densités est 1.010.

Les Ph se montrent légèrement plus acides que nous ne l'aurions pensé et, fait curieux, le maximum d'acidité 5,9 est atteint au moment où la diurèse est la plus intense. La moyenne des Ph est 6,54.

L'élimination des chlorures est progressivement croissante jusqu"à 8 h. 30, moment où elle subit un léger abais-

sement pendant 1 heure, après quoi elle reprend progressivement : 0,362; 0,3645; 0,383; 0,4455; 0,370; 0,230; 0,352; 0,483; 0,549; soit au total 3,590 exprimés en grammes de NaCl.

Une épreuve est effectuée le lendemain avec Vichy Célestins, à titre comparatif, exactement dans les mêmes conditions, mais avec des eaux embouteillées depuis près d'un mois.

Les volumes éliminés sont successivement 38 cc. à 7 heures; 284 à 7 h. 30; 290 à 8 heures; 253 à 8 h. 30; puis chute à 88 à 9 heures; 80 et une moyenne de 55 dans les trois dernières émissions. Total: 1.197 cc.

Nous pouvons donc dire que la diurèse par Vichy est plus rapidement à son maximum, mais qu'au total le volume éliminé est moindre que pour Chevarier.

Les densités (moyenne 1.007,7) sont, chiffre par chiffre, moins élevées à Vichy, sauf pour la dernière émission, 1.016. Les Ph sont, par contre, plus alcalins dans l'ensemble (7,4), ils sont légèrement acides : 6,5; 7,3; 6,5; jusqu'au moment où la diurèse décroît rapidement, soit à 9 heures, où nous trouvons les chiffres 7,4; 7,7; 7,9; 7,9; et 8.

L'élimination de chlorures est très nettement moins accusée pour Vichy, successivement : 0,169; 0,3125; 0,290; 0,278; 0,299; 0,216; 0,330; 0,348; 0,329; au total 2,572 gr.

Conclusions : La diurèse est plus abondante mais atteint moins rapidement son maximum avec Chateauneuf-les-Bains, les chlorures y sont 1,4 fois plus abondants, les Ph légèrement plus acides.

Il nous est permis de penser que c'est, tout au moins en partie, grâce à son K que Chateauneuf-les-Bains agit sur la diurèse, car, nous l'avons vu, le mécanisme physiologique des échanges entre les liquides intersticiels et les liquides intracellulaires est régi par la concentration des bases intersticielles (Na^+) et des bases cellulaires (K^+).

Il ne faut d'ailleurs pas oublier que l'élimination d'eau subit l'influence des hormones de certaines endocrines, notamment la thyroïde et le post-hypophyse (Langeron) ainsi que du système neurovégétatif et du système nerveux central, toutes corrélations où le K semble jouer un rôle important.

2°) Jozancy montre l'action hypotensive des eaux de Chateauneuf-les-Bains dans les hypertensions par néphrite chronique avec insuffisance mitrale fonctionnelle, dans les hypertensions post-ménopausiques et par spasmes artériels, et l'action cardiotonique de telles eaux. Ces points cliniques diffèrent absolument des faits physiologiques que nous avons étudiés. Le K serait en effet hypertenseur : les expériences de Hazasd, qui injecte du Co^3K^2 à l'animal endormi et obtient une élévation de la glycémie et de la tension artérielle par formation d'adrénaline, le prouvent; rappelons toutefois l'effet hypotenseur d'origine cardiaque obtenu par Amann et Jarisch.

Nous devons cependant conclure que dans la cure de l'hypertension à Chateauneuf, le K^+ n'est pas l'élément intéressant et que l'acide carbonique libre par contre, est vraisemblablement à la base de cette action.

3°) Des résultats sont obtenus à cette station dans les accidents qu'on classe habituellement dans l'allergie en particulier, l'urticaire, la migraine et l'asthme.

Mais d'une part, Boulanger, citant Harkins qui dénonce l'augmentation du K sanguin dans les accidents anaphylactiques, histaminiques et traumatiques, d'autre part les expériences de Dastugue, nous laissent penser que les eaux minérales de Chateauneuf-les-Bains n'agissent pas sur le système vagosympathique puisque nous y trouvons un rapport K/Ca très voisin de celui du sang (1,80). Nous pouvons donc penser que la cure de Chateauneuf-les-Bains agit dans de tels accidents par une élimination accrue des sensibilisants de l'organisme, par conséquent le K semble ici jouer surtout un rôle diurétique (Harkins ne nous dit d'ailleurs pas si en de telles crises le K est excrété en plus grande quantité.

Dans ces accidents anaphylactiques, l'eau agit peut-être aussi par une action de stimulation hépatique, liée à la présence des bicarbonates.

4°) Enfin, bien qu'aucun fait clinique n'ait été publié, nous tenons pour sûr d'un médecin de la station, que de telles eaux régularisent la fonction ovarienne; le taux de K n'est peut-être pas influencé par une injection

d'extrait de post-hypophyse folliculo-stimulante, mais l'importance que Boekelman attribue au potassium aussi bien au sujet de la thyroïde que de l'hypophyse, et au rôle régulateur thyro-hypophysaire de cet élément, ainsi que les expériences de Dastugue qui trouve une augmentation du M. basal chez les pigeons avec Chateauneuf-les-Bains nous font penser qu'il serait intéressant de rechercher le mécanisme d'action de Chateauneuf sur les glandes endocrines, sa teneur en potassium peut y jouer un rôle.

CONCLUSION

1° L'ion K joue dans l'organisme un rôle considérable. Elément constitutif des tissus, dont il représente le cathion principal, on retrouve son intervention dans de multiples phénomènes physiologiques où son rôle est souvent important ;

2° Peu d'eaux minérales contiennent en proportions notables du potassium. Parmi elles, l'eau de Chateauneuf-les-Bains occupe une place privilégiée en raison, surtout, de son taux relatif en potassium, comparé à celui de l'ensemble des cathions, du sodium, du calcium, et de la minéralisation totale.

3° Il est donc logique de penser que cette particularité peut expliquer, au moins partiellement, certaines des propriétés bio-physiologiques et thérapeutiques de cette eau.

4° En ce qui concerne ses propriétés thérapeutiques :

— *Son action diurétique* semble bien dépendre de sa richesse en potassium;

— *Son action hypotensive,* par contre, ne semble pas pouvoir y être rattachée et s'explique, sans doute, par sa teneur en CO^2 ;

— *Son action anti-allergique,* évidente cliniquement, mais non retrouvée expérimentalement, est d'interprétation discutable.

— Enfin, *son action sur l'équilibre endocrinien* mériterait d'être précisée par d'autres recherches cliniques et expérimentales où, peut-être, sa teneur en potassium pourrait jouer un rôle.

Le Président de la Thèse,

MERIEL.

Vu : *Le Doyen*

CALVET.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 1er Décembre 1948.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Abelin. — Nature London, 15 juin 1940.
Adler. — Stralenther n° 45, 1932.
Amann et Jarrisch. — Naturwissenschaften, 2 octobre 1943.
Anderson, Joseph et Evans. — J. Appli. Phys., n° 12, 1941.
André et Demoussy. — C. R. Soc. Biol., 31 mars 1925.
Aron et Klinke. — Die bioelemente A, 10, 1933.
Bacq. — Acta Biol. Belg. I, 1941.
Benetato et Ciurdariu. — Bul. Soc. Méd. Roumaine d'Endocrin., 5 sept. 1939.
Bansi. — Med. Walt., 1940, 7.
Bigwood. — C. R. Soc. Biol., juillet 1939.
Binet. — Presse Médicale, 1940 - II.
Mme Blanquet. — Congrès Soc. Savantes, Clermont 1931.
Boekelman. — La Presse Médicale, 10 janvier 1948.
De Bonvallet et Minz. — C. R. Soc. Biol., 1938, 484.
Boulanger. — Exposés annuels de Biochimie Médicale, 1946.
Butler et Mac Kay. — J. Of. Biol. Chem., 1934, 106.
Cahane. — Bull. Soc. Roum. Neur., 1936, 17.
Cahane. — Bull. Soc. Chim. Biol., 1937, 19.
Caujolle et Franck. — Soc. Chimie Biol., 5 mars 1946.
Camp et Higgins. — Arch. Intern. Pharmacodynamie, 1939, 61.
Cantarow et Rakoff. — Endocrinology, 1940, 27.
Cicardo. — La Presse Médicale, 20 mars 1948.
Cordier et Heymans. — Annales de Physiologie, 1935, 4.
Dastugue. — Annales de l'Institut d'Hydrologie, 1932.
Dawes. — J. Of. Physiol., 1941, 99.
Decourt et Guillaumin. — Annales de Biol. Clinique, 1943.
Dimoff. — Thèse de Médecine, Paris 1933.
Drent Keiles. — J. Chem. Biol., 1939.
Drent Keiles, Robinson et Mc Collum. — Amer. J. Physio., 1937, 119.
D'Silva. — J. Of. Physiol., 1937, 90.
Dungern et Fundner. — Z. exp. Med., 1939, 106.

Mlle Emerique. — Soc. Chimie Biol., 13 mai 1933.
Euler V. — Skand Arch. Physiol., 1938, 80.
Fincke. — Dtsch Z. Verdgs usw Krkh., 1942, 6.
Gley et Laur. — C. R. Soc. Biol., 1943.
Goffart et Brown. — Soc. Belge de Biol., 12 juillet 1947.
Gowjn, Harris et Piass. — J. Am. Med. Assoc., mars 1940.
Guillaumin. — Bull. Soc. Chim. Biol., 1937, 19.
Hazasd. — C. R. Soc. Biol., 1941, 121, 130 et 135.
Halasz. — Z. Klin. Med., 1942, 140.
Harkins. — Surgery 1941, 9.
Hebb. — C. R. Soc. Biol., 1947.
Hermann. — Annales de Physiologie, 1939.
Hevesy. — Acta Physiol. scand., 1941, 3.
Houssay. — Riv. Biol., 1941, 31.
Ivanoff et Schfiner. — C. R. Soc. Biol., 1946, 7.
Jacquet. — C. R. Académie des Sciences, 1926, 183.
Jesserer. — Wien. Klin. Wschr., I, 1942.
Josancy. — Annales Institut d'Hydrologie, 5, 1930-1931.
Jullien. — C. R. Soc. Biol., 1937, 124.
Kaufmann, Cosla et Brull. — Bull. Soc. Chimie Biol., 1937, 19.
Krogh, Lindberg, Schmidt et Nielsen. — Acta Phys. Scand., 1944, I.
Lark Horowitz. — J. Appli. Phys., 1941.
Lazard-Kolodny. — Annales de Biologie, 1939, 15. p. 392.
Lecoq. — Eaux minérales du Massif Central, 1864.
Lefort. — Prop. Phys. et Chimiques des Eaux de Chateauneuf, 1863.
Leulier et Mlle Bernard. — Soc. Chim. biol., 16 oct. 1939.
Leulier, Pommeé et Mlle Bernard. — C. R. Soc. Biol., 1933, 14.
Lévy et Mlle Pacu. — Bull. Soc. Chimie Biol., 1933, 15.
Mac Kay et Bergman. — J. clin. Invest., 1932, 11.
Mc Clure et Hinman — J. clin. Invest., 1937, 16.
Marenzi. — C. R. Soc. Biol., 1938, 129.
Marenzi. — C. R. Soc. Biol., 1939, 130.
Michaux. — Bull. Soc. Chim. Biol., 1er mars 1932, 14.
Miller et Darrow. — Am. J. of Phys., 1941, 132.
Millard. — C. R. Soc. Biol., 1933, 14.
Moglia. — C. R. Soc. Biol., 1939, 132.
Moglia et Cicardo. — C. R. Soc. Biol., 1940, 7, 482.
Moukhtar. — XVe Congrès d'Hydrologie, Belgrade, 1936.
De Muylder. — C. R. Soc. Biol., décembre 1946, 23 et 24.
Nachmansohn, Waljzar et Marnay. — C. R. Soc. Chim. Biol., 21 janvier 1936, 2.
Nahmias. — J. Chem. Phys., 1943, 27-39.
Noonan, Fenn et Haege — Amer. J., Physio., 1941, 132.
Mlle Pacu. — Thèse de Pharmacie, Lyon, 1932.
Mlle Pacu. — Bul. Soc. Chimie Biol., 1933, 15.

Pavella et Burber. — C. R. Soc. Biol., 1947.
Pohl et Flexner. — J. of Biol. Chem., 1941, 139.
Porri. — Boll. Soc. ital. Biol. sper., 1941, 16.
Prosser. — J. Comp. Cell. Physiol., 1940.
Prosser. — Am. J. Physiol., 1941, 133.
Reginster. — Arch. Int. Physiol., juin 1938, 47.
Rocha Lagoa. — Brasil Médico, 6 et 13 sept. 1947.
Roland et Viellefosse. — C. R. Soc. Biol., 1940.
Schamp. — Endocrinology, sept. 1941.
Schonholzer. — Schweizer Méd. Wschr., 1942.
Schrader. — J. Nutrit., 1937, 14.
Schwartz. — C. R. Soc. Biol., 1947.
Somogyi et Verzar. — Helvet. Méd. Acta, 1940, 7, et 1941, 7.
Szent Gyorgyi. — Berlin, 1943.
Verzar. — Schweitz. Méd. Wschr., 1941, 2, et 1942, 1.
Vollmer et Pietsch. — Arch. Exp. Path. Pharmak., 1943.
Vollmer, Pietsch et Flohr. — Naunyn-Schmiedebergs Arch., 1943, 200.
Zuckerkandl. — Klin. Wschr., 1935, 1.
Zunz. — Eléments de Pharmacodynamie, 1930.